

JERMENDY GYÖRGY DR.<sup>1</sup>, KARÁDI ISTVÁN DR.<sup>2</sup>, MÁRK LÁSZLÓ DR.<sup>3</sup>, PADOS GYULA DR.<sup>4</sup>,  
PARAGH GYÖRGY DR.<sup>5</sup>, REIBER ISTVÁN DR.<sup>6</sup>, KISS ZOLTÁN DR.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. sz. Belgyógyászati Oktató Osztály, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>3</sup>Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház II. sz. Belgyógyászat – Kardiológia, Gyula;

<sup>4</sup>Szt. Imre Kórház Lipidológiai Profil, Budapest; <sup>5</sup>Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet, Debrecen;

<sup>6</sup>Szt. György Kórház IV. sz. Belgyógyászat, Székesfehérvár; <sup>7</sup>MSD Pharma Hungary, Budapest

# MENNYIRE SIKERES NAPJAINKBAN A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK STATINTERÁPIÁJA?

A hazai MULTI GAP-vizsgálat (2009, 2010, 2011) eredményei

A VIZSGÁLAT CÉLJA A STATINTERÁPIA JELLEGZETESSÉGEINEK ÉS EREDMÉNYESSÉGÉNEK MEGÍTÉLÉSE VOLT 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN SZENVEDŐK KÖRÉBEN A MULTI GAP (MULTI GOAL ATTAINMENT PROBLEM) FELMÉRÉS KERETÉN BELÜL. STANDARD, STRUKTURÁLT KÉRDŐÍVEK SEGÍTSÉGÉVEL, KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYT SZENVEDETT, STATINKEZELÉSBE RÉSZESÜLŐ 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK KÖRÉBEN, HÁZIORVOSOK ÉS SZAKORVOSOK BEVONÁSÁVAL VÉGEZTÜK AZ ADATGYŰJTÉST, 2009-BEN 1582 BETEG (55,0% FÉRFI), 2010-BEN 1159 BETEG (58,4% FÉRFI) ÉS 2011-BEN 668 BETEG (59,1% FÉRFI) ADATAINAK ELEMZÉSÉRE KERÜLT SOR. A SZÉRUM ÖSSZKOLESZTERIN (TC) ÉRTÉKE A VIZSGÁLT HÁROM ÉV SORRENDJÉBEN AZ ALÁBBI VOLT:  $5,27 \pm 1,23$  MMOL/L,  $4,90 \pm 1,30$  MMOL/L,  $4,88 \pm 1,29$  MMOL/L, A CSÖKKENÉS TENDENCIASZERŰ VOLT ( $p > 0,05$ ). A TC  $< 4,5$  MMOL/L ÉRTÉKET ELÉRŐK ARÁNYA 24,3%, 38,4%, 40,4% ( $p < 0,001$  VERSUS 2009. ÉVI ADAT); A  $< 3,5$  MMOL/L KEZELÉSI CÉLÉRTÉKET ELÉRŐKÉ PEDIG 6,0%, 11,5%, 12,0% ( $p < 0,001$  VERSUS 2009. ÉVI ADAT) VOLT. AZ LDL-KOLESZTERIN (LDL-C) ÉRTÉKE  $2,94 \pm 1,04$  MMOL/L,  $2,73 \pm 0,95$  MMOL/L,  $2,69 \pm 1,03$  MMOL/L VOLT, A CSÖKKENÉS TENDENCIASZERŰNEK BIZONYULT ( $p > 0,05$ ). A  $< 2,5$  MMOL/L ÉRTÉKET ELÉRŐK ARÁNYA 35,2%, 42,8%, 47,8% ( $p < 0,001$  VERSUS 2009. ÉVI ADAT), AZ  $< 1,8$  MMOL/L KEZELÉSI CÉLÉRTÉKET ELÉRŐK ARÁNYA PEDIG 10,6%, 15,9% ÉS 16,8% ( $p < 0,001$  VERSUS 2009. ÉVI ADAT) VOLT. BÁR AZ ÉVEK SORÁN A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK STATINTERÁPIÁJÁNAK EREDMÉNYESSÉGE JAVULT, HATÉKONYABB KEZELÉST KELL FOLYTATNUNK ANNAK ÉRDEKÉBEN, HOGY A KEZELÉSI CÉLÉRTÉKET ELÉRŐ BETEGEK ARÁNYÁT ÉRDEMBEN NÖVELNI LEHESSEN.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú diabétesz, kardiovaszkuláris kockázat, lipidek, szérum koleszterin, antilipémiás kezelés, statinok

HOW SUCCESSFUL THE STATIN THERAPY IS AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES? RESULTS OF THE MULTI GAP STUDY (2009, 2010, AND 2011) FROM HUNGARY. THE AIM OF THE STUDY WAS TO EVALUATE THE ATTAINMENT OF SERUM CHOLESTEROL TARGET VALUES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. THE STUDY WAS CONDUCTED AS A PART OF THE MULTI GAP (MULTI GOAL ATTAINMENT PROBLEM) SURVEY IN HUNGARY. USING STANDARDIZED, STRUCTURED QUESTIONNAIRES, PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ESTABLISHED CARDIOVASCULAR EVENTS WERE INVESTIGATED BY GENERAL PRACTITIONERS AND SPECIALISTS. DATA COLLECTION WAS PERFORMED IN 2009 (1582 PATIENTS, 55.0% MEN), IN 2010 (1159 PATIENTS, 58.4% MEN) AND IN 2011 (668 PATIENTS, 59.1% MEN). THE TOTAL CHOLESTEROL (TC) VALUES IN 2009, IN 2010 AND IN 2011 WERE  $5.27 \pm 1.23$  MMOL/L,  $4.90 \pm 1.30$  MMOL/L,  $4.88 \pm 1.29$  MMOL/L, RESPECTIVELY ( $p > 0.05$ ). THE PROPORTION OF PATIENTS AT TC TARGET VALUE OF  $< 4.5$  MMOL/L WAS 24.3%, 38.4%, 40.4% ( $p < 0.001$  VS. VALUES IN 2009) WHILE THAT OF  $< 3.5$  MMOL/L WAS 6.0%, 11.5% AND 12.0% ( $p < 0.001$  VS. VALUES IN 2009). THE LDL-CHOLESTEROL (LDL-C) VALUES WERE  $2.94 \pm 1.04$  MMOL/L,  $2.73 \pm 0.95$  MMOL/L,  $2.69 \pm 1.03$  MMOL/L, RESPECTIVELY ( $p > 0.05$ ). THE PROPORTION OF PATIENTS AT LDL-C TARGET VALUE OF  $< 2.5$  MMOL/L WAS 35.2%, 42.8%, 47.8% ( $p < 0.001$  VS. VALUES IN 2009) WHILE THAT OF  $< 1.8$  MMOL/L WAS 10.6%, 15.9% AND 16.8%, RESPECTIVELY ( $p < 0.001$  VS. VALUES IN 2009). IN 2009-2011, A SLIGHT IMPROVEMENT IN SERUM CHOLESTEROL LEVELS AND A SIGNIFICANT INCREASE OF PATIENTS AT TARGET TC OR LDL-C VALUES WERE DOCUMENTED AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES. NEVERTHELESS, A CONTINUOUS NEED REMAINS FOR MORE EFFECTIVE TREATMENT IN ORDER TO INCREASE THE NUMBER OF PATIENTS WITH SERUM CHOLESTEROL VALUES AT TARGET.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk factor, serum lipids, serum cholesterol, lipid-lowering treatment, statins

A szív- és érrendszeri megbetegedéseket a 2-es típusú cukorbetegség idült, makroangiopátiás szövődményei között tartjuk számon. Számos keresztmetszeti tanulmány, követéses felmérés és populációs statisztikai adat bizonyítja, hogy a 2-es típusú diabéteszben szenvedők haláloki statisztikájának élén kardiovaszkuláris eredetű kórok, leggyakrabban miokardiális infarktus és iszkémiás stroke állnak. A 2-es típusú diabéteszben észlelhető lipidanyagcsere-zavarnak fontos részoki szerepe van abban, hogy ebben a diabétesztípusban az idült szövődmények között a kardiovaszkuláris megbetegedések dominálnak. Ebből adódóan napjainkban komoly egészségügyi feladatot jelent a szív- és érrendszeri események primer, illetve szekunder prevenciója 2-es típusú diabéteszben.

Diabéteszben a kardiovaszkuláris megbetegedések szekunder prevenciójának fontosságára számos adat utal. A fokozott kockázattal, illetve a megelőzés lehetőségeivel külföldi (1) és hazai (2, 3, 4) áttekintő közlemények egyaránt foglalkoznak. Jól dokumentált, hogy cukorbetegségben nemcsak a miokardiális infarktus előfordulása gyakoribb, illetve az akut szak halálózása magasabb, hanem az infarktus átvészelése utáni kardiális szövődmények és késői következmények is gyakrabban süjtják a cukorbetegeket, mint az egészséges anyagcseréjűeket. Így igazolták, hogy cukorbetegségben a miokardiális infarktus utáni kongesztív szívelégtelenség, bal kamrai diszfunkció (súlyos esetben kardiogén sokk) kialakulásának előfordulási aránya nagyobb, a reinfarktus gyakoribb, az öt év utáni túlélés alacsonyabb, mint egészséges anyagcseréjű egyéneknél (5). Haffner és munkatársai (6) követéses vizsgálatának a szekunder prevenciót alátámasztó fontos adata az, hogy a korábban miokardiális infarktust szenvedett cukorbeteg új miokardiális infarktusának (reinfarktusának) az incidenciája kb. kétszer nagyobb (45,0%) volt, mint a korábban infarktust szenvedett nem cukorbetegé (18,8%), vagy az infarktust nem szenvedett cukorbetegé (20,2%). A szekunder prevenció fontosságára a multicentrikus OASIS-tanulmány is rámutatott, amelyben kórházi felvételt igénylő instabil angina és non-Q-mio-

kardiális infarktus kórlefolyásának elemzését végezték el, nagy esetszám mellett, 2 évre terjedő követéssel (7). A bevont 8013 betegből 1718 (21%) szenvedett diabéteszben. A cukorbeteg kórházon belüli halálózása (2,9%) és a kongesztív szívelégtelenség kialakulása (12%) gyakoribb volt, mint a nem cukorbetegé (2,0% és 8%). A cukorbeteg hosszú távú életkilátásai rosszabbak voltak, mint a nem cukorbetegé.

Cukorbetegségben a koronáriák területén bekövetkező klinikai eseményeken túlmenően komoly klinikai jelentősége van az arteria carotis ellátási területén fellépő vaszkuláris katasztrófának, illetve azok késői következményeinek is. Hasonlóan sok gondot jelentenek mind a beteg, mind a társadalom számára az alsó végtagi artériás keringési zavar okozta kórképek és késői szövődményeik. Az ateroszklerózis jellegéből adódóan az egyik érterületen mutatkozó kórképek észlelése esetén joggal feltételezhető a szervezet egyéb érterületeinek érintettsége is.

A szív- és érrendszeri megbetegedések szekunder prevenciójának jelentősége az előbbiek alapján nyilvánvaló. A kezelés első eleme az életmód-terápia, azaz a helytelen életmód (dohányzás, fizikai inaktivitás), illetve étrend (elhízás) nem farmakológiai úton történő megváltoztatása. A gyógyszeres kezelés során több körülményt kell figyelembe venni. Törekedni kell az antihyperglykaemiás, szükség esetén antihipertenzív és lipidcsökkentő terápia, illetve trombocitaaggregáció-gátló kezelés megfelelő megvalósítására. A lipidcsökkentő terápia tengelyében az LDL-koleszterin (LDL-C) csökkentése áll, annak ellenére, hogy 2-es típusú diabéteszben a jellegzetes lipideltérést a trigliceridszint emelkedése és a HDL-koleszterin (HDL-C) csökkenése jelenti (8). Szekunder prevencióban statinkészítményt választunk, miokardiális infarktust elszenvedése után minél hamarabb. A statinok előnyös hatása nemcsak a koleszterinszint csökkentésével, hanem a készítmények pleiotrop hatásával is összefüggésben áll (9). Egyes esetekben indokolt lehet a statin+ ezetimib adása is (10). A statin+fibrát készítmény reguláris kombinációjának szükségességét az ACCORD-vizsgálat (11) nem támasztotta alá, de statinterápia mellett észlelhető magas triglice-

ridszint és alacsony HDL-C esetén a fenofibráttal történő kombinációt érdemes megfontolni.

A statinterápia célját hazánkban legutóbb az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása (8) rögzítette: nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén az LDL-C kezelési célértéke  $<2,5$  mmol/l (megfelelő összkoleszterin [TC]  $<4,5$  mmol/l), igen nagy kockázat esetén (ide tartozik többek között a koronáriabetegség és a 2-es típusú diabétesz együttes előfordulása) a célérték szigorúbb (LDL-C  $<1,8$  mmol/l, megfelelő TC  $<3,5$  mmol/l).

Vizsgálatunk célja az volt, hogy adatokat nyerjünk a statinterápia jellegzetességeiről és eredményességéről 2-es típusú diabéteszben szenvedők körében a MULTI GAP- (MULTI Goal Attainment Problem) felmérés keretén belül. A 2009-ben, 2010-ben és 2011-ben regisztrált adatok összehasonlításával vizsgáltuk az eredményességi mutatók időbeni változását is.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A MULTI GAP- (MULTI Goal Attainment Problem) vizsgálat keretein belül a kérdőíves felmérést 2009-ben, 2010-ben és 2011-ben végeztük el. A vizsgálatban önként résztvevő orvosok a betegnyilvántartásukból az ott szereplő adatok alapján standard, strukturált kérdőív kérdéseire válaszoltak. A vizsgálatban szakorvosok (belgyógyász, belgyógyász-diabetológus, kardiológus, neurológus) és háziorvosok vettek részt, az évenkénti felmérésben szereplő szakorvosok száma 129 és 149 között, a háziorvosok száma 53 és 106 között változott. Olyan betegekről gyűjtöttünk adatokat, akik kórlelményében akut koronária szindróma, stroke vagy TIA (tranzitorikus cerebrális attack), illetve perifériás artériás érszűkület szerepelt. A véletlenszerű kiválasztás elősegítése érdekében azt kértük a közreműködő orvosoktól, hogy az ellenőrzésen megjelent utolsó 10-15 beteg adatait használva töltsék ki a kérdőívet. Rögzítettük a betegek nemét, életkorát, antropometriai paramétereit, a diabétesz és/vagy a hipertónia jelenlétét, a dohányzás tényét vagy hiányát és a fontosabb laboratóriumi paramétereket (HbA<sub>1c</sub>, éhomi és posztprandiális vércukor, szérumban lipi-

dek), illetve adatokat gyűjtöttünk a kardiovaszkuláris prevenciót célzó gyógyszeres terapiáról. Alapadatként az időben legközelebbi vizit során nyert értékek szerepeltek. A laboratóriumi adatok meghatározására helyileg, akkreditált laboratóriumokban került sor. A cukorbetegség körében az antidiabetikus kezelés kapcsán csak a hatástani csoportokat (alfa-glükózidáz-gátlók, szulfonilureák, biguanidok [metformin], tiazolidindionok, inzulinok, DPP-4 gátlók) jegyeztük fel.

A jelenlegi elemzésben a statinterápiában részesülő cukorbeteg adatait értékeltük: 2009-ben 1582 beteg (55,0% férfi), 2010-ben 1159 beteg (58,4% férfi) és 2011-ben 668 beteg (59,1% férfi) adatainak elemzését végeztük el.

Adatokat gyűjtöttünk a betegek együttműködési készségének jelentőségéről is. E téren az együttműködési készséget csak becsültük (az érintett orvos véleményezte a vizit során, hogy betege a felírt gyógyszer hány százalékát szedte be), a megmaradt gyógyszer pontos számolására nem nyílt lehetőség. Az értékelést e téren a három év összevont beteganyagában végeztük el.

A statisztikai analízis során általános leíró módszereket használtunk. Az átlagérték mellett a szórás értéke ( $\bar{x} \pm SD$ ) szerepel. A csoportok közötti összehasonlításkor a folyamatos változók esetén a Mann–Whitney-tesztet, a kategorikus változók esetén pedig a  $\chi^2$ -tesztet használtuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A vizsgálatot az ETT TUKEB szakmai-etikai engedélyével végeztük.

## EREDMÉNYEK

A betegek fontosabb klinikai adatai az évek (2009, 2010, 2011) szerinti sorrendben az alábbiak szerint alakultak: életkor

$64,1 \pm 9,9$  –  $65,4 \pm 9,2$  –  $66,2 \pm 9,8$  év; testsúly

$87,7 \pm 15,7$  –  $87,8 \pm 15,7$  –  $6,6 \pm 16,4$  kg; BMI

$30,2 \pm 5,6$  –  $30,6 \pm 5,2$  –  $30,6 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>.

A szérums TC és LDL-C értéke a vizsgált három év során tendenciaszerűen ( $p > 0,05$ ) csökkent. A nagy kockázattal rendelkezőknél megállapított kezelési célértéket (TC:  $< 4,5$  mmol/l, LDL-C  $< 2,5$  mmol/l) és az igen nagy koc-

1. TÁBLÁZAT: A SZÉRUM ÖSSZKOLESZTERIN ÉS LDL-KOLESZTERIN ÉRTÉKÉNEK ÉS A KEZELÉSI CÉLÉRTÉKET ELÉRŐK ARÁNYÁNAK ALAKULÁSA A STATINTERÁPIÁBAN RÉSZESÜLŐ 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK KÖRÉBEN (MULTI GAP-FELMÉRÉS 2009, 2010, 2011)

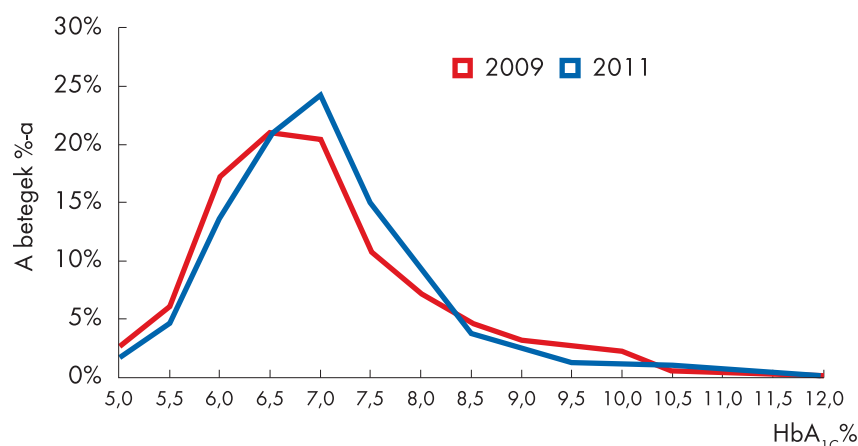
	2009 (N=1582)	2010 (N=1159)	2011 (N=668)
<b>ÖSSZKOLESZTERIN (MMOL/L)</b>	5,27 $\pm$ 1,23	4,90 $\pm$ 1,30	4,88 $\pm$ 1,29
<b>LDL-KOLESZTERIN (MMOL/L)</b>	2,94 $\pm$ 1,04	2,73 $\pm$ 0,95	2,69 $\pm$ 1,03
<b>KEZELÉSI CÉLÉRTÉKET (ÖSSZKOLESZTERIN &lt;4,5 MMOL/L) ELÉRŐK ARÁNYA (%)</b>	24,3	38,4*	40,4*†
<b>KEZELÉSI CÉLÉRTÉKET (ÖSSZKOLESZTERIN &lt;3,5 MMOL/L) ELÉRŐK ARÁNYA (%)</b>	6,0	11,5*	12,0*
<b>KEZELÉSI CÉLÉRTÉKET (LDL-KOLESZTERIN &lt;2,5 MMOL/L) ELÉRŐK ARÁNYA (%)</b>	35,2	42,8*	47,8*‡
<b>KEZELÉSI CÉLÉRTÉKET (LDL-KOLESZTERIN &lt;1,8 MMOL/L) ELÉRŐK ARÁNYA (%)</b>	10,6	15,9*	16,8*

\* $p < 0,001$  VERSUS 2009. ÉVI ADAT

† $p < 0,05$  VERSUS 2010. ÉVI ADAT

‡ $p < 0,01$  VERSUS 2010. ÉVI ADAT

1. ÁBRA: A HbA<sub>1c</sub>-ÉRTÉK MEGOSZLÁSA A 2009-BEN ÉS 2011-BEN VÉGZETT FELMÉRÉSBEN SZEREPLŐ CUKORBETEGEK KÖRÉBEN



kázattal rendelkezők esetében szereplő kezelési célértéket (TC:  $< 3,5$  mmol/l, LDL-C:  $< 1,8$  mmol/l) statisztikailag értékelhetően egyre nagyobb arányban érték el a betegek, noha az arány a nagy kockázat esetén 50% alatt, az igen nagy kockázat esetén pedig 20% alatt maradt. A javulás elsősorban 2009–2010 között következett be, 2010–2011 között szerényebb volt a célértéket elérő betegek arányának növekedése (1. táblázat).

A HbA<sub>1c</sub>-érték 2009-ben  $7,29 \pm 1,09\%$ , 2011-ben  $7,23 \pm 1,17\%$  volt ( $p = 0,024$ ). A HbA<sub>1c</sub>-érték megoszlását az 1. ábra szemlélteti.

A betegek jobb együttműködési készsége a kezelési célértéket (TC  $< 4,5$

mmol/l vagy LDL-C  $< 2,5$  mmol/l) elérő betegek nagyobb arányával járt együtt (2. ábra).

A betegek körében 2009-ben a leggyakrabban használt statin az atorvastatin volt (átlagos napi dózis 33,8 mg), ezt követte a gyakoriságot tekintve a simvastatin (átlagos napi dózis 31,0 mg), majd a rosuvastatin (átlagos napi dózis 18,2 mg). A gyakoriságban 2011-ben változott a helyzet, az atorvastatin (átlagos napi dózis 32,9 mg) után a második helyre a rosuvastatin került (átlagos napi dózis 19,5 mg), majd a simvastatin (átlagos napi dózis 19,8 mg) következett. Fibrátot a betegek 9,3–11,3%-a, ezetimibet 8,0–15,9%-a használt (3. ábra).

## MEGBESZÉLÉS

Tanulmányunkban külön értékeltük a nagy kockázat szerényebb ( $TC < 4,5$  mmol/l,  $LDL-C < 2,5$  mmol/l) és az igen nagy kockázat szigorúbb ( $TC < 3,5$  mmol/l,  $LDL-C < 1,8$  mmol/l) kezelési célértékét elérő betegek arányát. A szerényebb célértékét azért vizsgáltuk, mert ide sorolandók azok, akiknek ateroszklerotikus eredetű (koronária vagy cerebrovaszkuláris vagy perifériás) érbetegsége van, de ide soroljuk azokat is, akik 2-es típusú diabéteszben szenvednek. Ha az érbetegség és a 2-es típusú diabétesz együtt van jelen, akkor a kockázat igen nagy. A jelen felmérésünkben az összes beteg az igen nagy kockázatú csoportba tartozott a bevásárlási feltételek folytán (ateroszklerotikus érbetegség és 2-es típusú diabétesz együttes előfordulása).

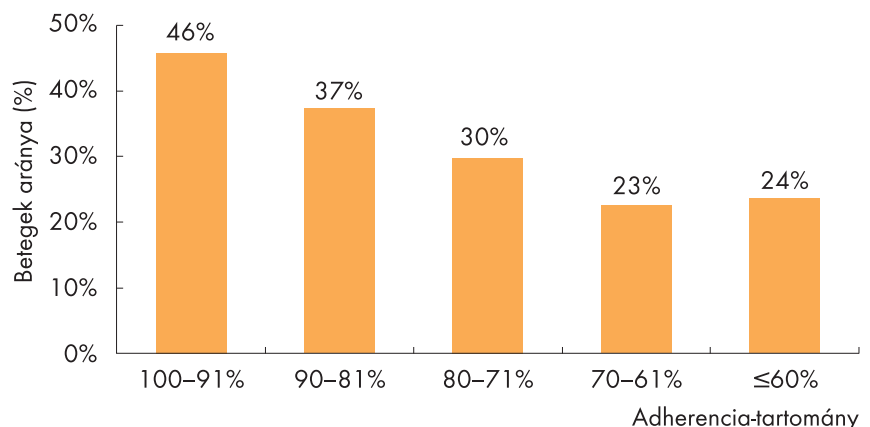
A 2-es típusú diabéteszben szenvedők körében a kockázatbesorolás alapján a kezelési cél kijelölésénél napjainkban az LDL-C bír alapvető jelentőséggel. Természetesen figyelemmel kell lenni a triglicerid és a HDL-C értékére is, de kezelési célként ezek a lipidparaméterek az LDL-C-hez viszonyítva kisebb jelentőséggel bírnak. Az utóbbi néhány évben más lipidparaméterek célértékként történő szerepeltetése azonban felértékelődött, a gyakorlat szempontjából e téren a jövőben a nem-HDL-C értékének lehet jelentősége (12, 13).

A kezelési lipid-célértékek terén a nemzetközi ajánlások (ATP-III) figyelembevételével kialakított hazai irányelvet (8) tekintjük ma érvényesnek. Tudnunk kell azonban arról, hogy rövidesen várható az ATP-IV megjelenése, amelyről a kiszivárgott hírek szerint a kezelési célértékek további szigorítása várható (14).

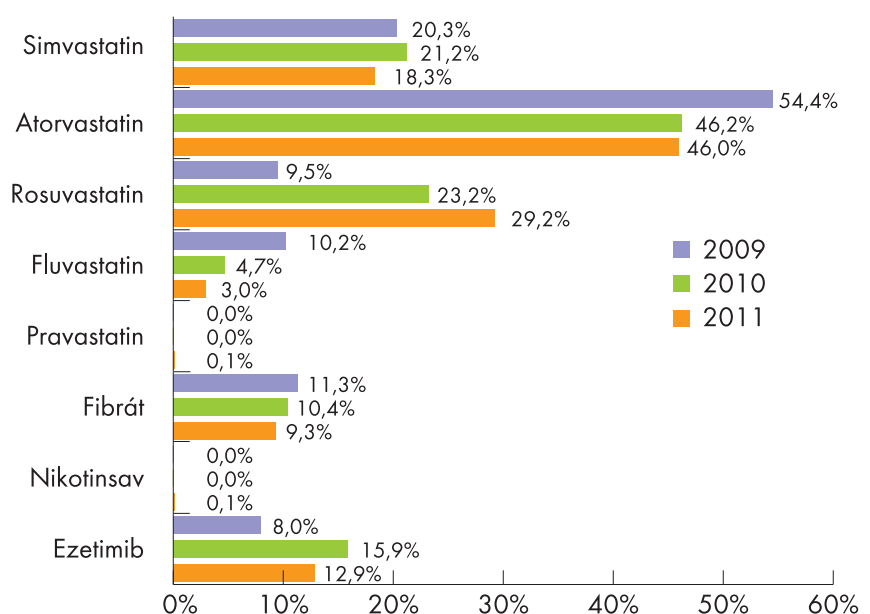
A statinterápia prioritása 2-es típusú diabéteszben nem kérdőjelezhető meg (15, 16). Tekintettel arra, hogy a betegek TC és LDL-C értéke általában a megkívánt kezelési célérték felett van, a statinok adásának igen széles körben helye van. Továbbra is igaz az, hogy 2-es típusú diabéteszben nem azt kell indokolnunk, ha a betegeknek statint adunk, hanem azt, ha nem adunk (17).

A jelenlegi felmérésünkben valameny-nyi beteg statint kapott. A három év

2. ÁBRA: A BECSÜLT EGYÜTTMŰKÖDÉSI KÉSZSÉG ÉS A KEZELÉSI CÉLÉRTÉKET ( $TC < 4,5$  mmol/L VAGY  $LDL-C < 2,5$  mmol/L) ELÉRŐ CUKORBETEGEK ARÁNYÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE (A HÁROM ÉV ANYAGÁNAK EGYÜTTES ÉRTÉKELÉSE ALAPJÁN)



3. ÁBRA: A LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA MEGOSZLÁSA AZ EGYES GYÓGYSZEREK SZERINT



alatt az LDL-C átlagértéke tendenciaszerűen csökkent, a kezelési célértékét elérő betegek aránya értékelhetően nőtt, de az arányok számadatai jelzik, hogy a kezelési célt (a  $TC < 4,5$  mmol/l vagy  $LDL-C < 2,5$  mmol/l értéket tekintve) a betegek fele sem érte el. Kevésbé biztató, hogy az adott kohorszban a megkívánt célértékét ( $TC < 3,5$  mmol/l vagy  $LDL-C < 1,8$  mmol/l) a betegek maximum 16,8%-a érte el. Figyelmet érdemel ugyanakkor az, hogy a cukorbetegség átlagos glikémiás kontrollja jónak volt mondható ( $HbA_{1c}$  átlagértéke 7,29-7,23%). Mi lehet az oka a statinterápia javuló, de még mindig szerénynek minősíthető eredményének? A jelenség nem függ össze a cukorbetegséggel, hiszen a MULTI GAP más analízisei is hasonló

megfigyelésről számoltak be (18, 19, 20, 21, 22). A statinok között a három leggyakrabban használt készítmény az volt, amelyeknek hatékonysága bizonyított. Öröndetes, hogy a felmérés három éve alatt a rosuvastatin használata előtérbe került. Az átlagos dózisok értékét tekintve megállapítható, hogy a dózis terén van még tartalék, bár ismert, hogy a statinok dózisának kétszerezése nem eredményezi az LDL-C csökkentésének azonos mértékű csökkenését (23, 24). Ugyanakkor a dózis emelése fokozhatja a miopátia, illetve az új diabétesz kialakulásának kockázatát (25, 26). Helye lehet az ezetimib kombináció szélesebb körű alkalmazásának is (10). Valószínű azonban, hogy a legfontosabb körülménynek a beteg együttműködési készsége tekint-



hető. A jelenlegi adataink is jelzik, hogy jó együttműködési készség esetén a célértéket elérő beteg aránya nagyobb, mint a rosszabbul együttműködő betegeké. Egy korábbi felmérésünkben igazoltuk, hogy 2-es típusú diabéteszben a statinok szedésének perzisztenciája (12 hónapot tekintve) mindössze 26,3%-nak adódott (27). Nyilvánvaló, hogy e téren sok teendőnk van.

A statinok adásának előnye a kardiovaszkuláris megbetegedések és a mortalitás visszaszorítása terén nem kérdésjelezhető meg. A statinok

mellékhatásprofilja feltárt. Tudnunk kell az utóbbi időben előtérbe kerülő potenciális mellékhatások (glikémiás kontroll romlása [28, 29, 30, 31, 32, 33], eseti jelleggel átmeneti kognitív diszfunkció, memóriazavar [34, 35]) lehetőségéről is, de egyet kell értenünk azzal a véleménnyel, hogy összességében véve a statinok kardiovaszkuláris előnye felülmúlja a potenciális mellékhatásokkal összefüggésben jelentkező kockázatot (29). Ez jelenleg az FDA (U.S. Food and Drug Administration) álláspontja is (36). Mindezek következtében a statinok széles körű alkal-

mazásának továbbra is helye van a 2-es típusú diabéteszben szenvedők körében, ha az LDL-C értékük a kockázatbesorolási szintnek megfelelő célérték felett van, vagy volt eredetileg. Feltételezhető, hogy az egyre gyakoribb statin-alkalmazásnak is szerepe lehet a hazai kardiovaszkuláris mortalitási mutatók utóbbi években megfigyelt kedvező alakulásának (37, 38, 39), ami annak ellenére következett be, hogy egyes kardiovaszkuláris rizikó-faktorok (elhízás, 2-es típusú diabétesz) terén prevalencia növekedésnek vagyunk tanúi (40, 41).

## IRODALOM

- Fisher M. Prevention of macrovascular complications. *Eur Heart J* 2003; Suppl (5 B): B21–B26.
- Simon K, Winkler G, Vályi P, et al. Kardiovaszkuláris veszélyeztetettség diabétes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 1996; 4: 65–71.
- Jermendy Gy. Szív- és érrendszeri megbetegedések megelőzése diabétes mellitusban. 2. A szekunder prevenció gyógyszerei. *Diabetologia Hungarica* 2004; 12: 5–17.
- Kempler P. A diabétes mellitus kardiológiai aspektusai. *Diabetologia Hungarica* 1998; 6 (Suppl 3): 40–45.
- Jermendy Gy. Cukorbetegség szív-működési zavarának klinikai vonatkozásai. MTA doktori értekezés. Budapest, 1993.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
- Malmberg K, Yusuf S, Gernstein HC, et al. for the OASIS Registry Investigators: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–1019.
- Pados Gy. Újdonságok a lipid irányelvekről az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián. *Metabolizmus* 2011; 9: 265–269.
- Paragh Gy, Márk L, Katona E. A statinok nem lipid hatásai. *Orv Hetil* 2004; 145: 1903–1910.
- Jermendy Gy. Statin + ezetimib: A koleszterinszintézis és -felszívódás együttes gátlásának jelentősége diabétes mellitusban és metabolikus szindrómában. *Diabetologia Hungarica* 2005; 13: 5–14.
- The ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Az igazán atherogén koleszterin. *Metabolizmus* 2011; 9: 146–150.
- Márk L, Reiber I, Paragh Gy, et al. A non-HDL-koleszterin vizsgálatainak jelentősége cukorbetegségben. *Metabolizmus* 2012; 10: 285–292.
- Paragh Gy, Koncsos P, Pados Gy, et al. Aktualitások a lipidológiában. *Metabolizmus* 2012; 10: 191–195.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
- Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011; 104: 109–124.
- Jermendy Gy. Statinterápia 2-es típusú diabétes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2005; 13: 247–260.
- Reiber I, Paragh Gy. Hol járunk a lipid-célértékek elérésében – a Magyar MULTI GAP. *Metabolizmus* 2009; 7: 60–66.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L. Helyzetjelentés a szakadékból – a Magyar MULTI GAP 2009 eredményei. *Metabolizmus* 2010; 8: 137–142.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Egyre „céltörőbb” lipidterápiás szokásaink – a Magyar MULTI GAP 2010 eredményei. *Orv Hetil* 2011; 152: 822–827.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Tükör által eredményesebben – a Magyar MULTI GAP 2011 eredményei. *Metabolizmus* 2012; 10: 2–7.
- Paragh Gy, Kiss Z, Szálás M, et al. A Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia irányelveinek alkalmazása a mindennapi praxisban – MULTI GAP 2011. *Metabolizmus* 2012; 10: 134–137.
- Karádi I. A koleszterinszint célértékre csökkentésének lehetőségei statinokkal. *LAM* 2006; 16: 114–120.
- Karádi I. A statinok ideális terápiás dózistartományai. *Metabolizmus* 2009; 8 (Suppl H): 8–12.
- Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group: Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–1669.
- Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1535–1545.
- Jermendy G, Wittmann I, Nagy L, et al. Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2012; 18: CR72–77.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565–571.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924–1929.
- Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172: 144–152.
- Márk L. Lipidcsökkentő kezelés és újképző diabétesz. *Metabolizmus* 2011; 9: 8–14.
- Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, et al. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 871–880.
- Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 800–811.
- FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs (2012. 02. 28). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
- Józan P. Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? *Orv Hetil* 2003; 144: 451–460.
- Józan P. Rendszerváltozás és epidemiológiai korszakváltás Magyarországon. *Orv Hetil* 2012; 153: 662–677.
- Balogh S, Papp R, Józan P, et al. Continued improvement of cardiovascular mortality in Hungary – impact of increased cardio-metabolic prescriptions. *BMC Public Health* 2010; 10: 422.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group: EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121–137.
- Jermendy G, Nádás J, Szigethy E, et al. Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary – cross-sectional study on nationally representative sample of people aged 20–69 years. *Croat Med J* 2010; 51: 151–156.